



TITLE:

von Hippel-Lindau病に合併した腎癌の1例およびその家系におけるDNA解析の必要性

AUTHOR(S):

南里, 正之; 宇田, 光夫; 井口, 靖浩; 合谷, 信行; 東間, 紘; 木原, 健

CITATION:

南里, 正之 ...[et al]. von Hippel-Lindau病に合併した腎癌の1例およびその家系におけるDNA解析の必要性. 泌尿器科紀要 1999, 45(11): 755-758

ISSUE DATE:

1999-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114162>

RIGHT:

von Hippel-Lindau 病に合併した腎癌の 1 例および その家系における DNA 解析の必要性

西新井病院泌尿器科 (部長 : 井口靖浩)

南里 正之, 宇田 光夫, 井口 靖浩

東京女子医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 東間 紘教授)

合谷 信行, 東間 紘

東京女子医科大学附属第二病院泌尿器科 (部長 : 木原 健)

木 原 健

A CASE OF RENAL CELL CARCINOMA ASSOCIATED WITH VON HIPPEL-LINDAU DISEASE AND THE NECESSITY FOR FAMILY GENETIC DIAGNOSIS

Masayuki NANRI, Mitsuo UDA and Yasuhiro IGUCHI

From the Department of Urology, Nishiarai Hospital

Nobuyuki GOUYA and Hiroshi TOMA

From the Department of Urology, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University

Takeshi KIHARA

From the Department of Urology, Tokyo Women's Medical University Daini Hospital

We report a 47-year-old man who had bilateral renal cell carcinoma (RCC) associated with von Hippel-Lindau (VHL) disease. Surgical resection of hemangioblastomas and left nephrectomy for RCC had been done previously. This time, a small RCC was found in his right kidney and enucleation was performed to preserve renal function. His mother had retinal angioma, hemangioblastoma, and bilateral RCC. Hemangioblastoma was also found in his daughter. Genetic diagnosis was performed in his family and a germline VHL mutation was recognized. For improvement of the prognosis of VHL disease, genetic diagnosis and early clinical assessment are important.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 755-758, 1999)

Key words : von Hippel-Lindau disease, Genetic diagnosis

緒 言

von Hippel-Lindau 病 (以下 VHL) は, 網膜血管腫, 中枢神経系の血管芽腫を主徴とする常染色体優性の比較的稀な遺伝性疾患であり腹部多臓器に嚢胞や腫瘍などを合併することがある. 今回われわれは, VHL に合併した両側腎癌の 1 症例を経験したので, その家系における DNA 解析をふまえて, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者 : 47 歳, 男性

主訴 : 右腎腫瘍の精査

既往歴 : 1976 年に左小脳血管芽細胞腫摘出術, 1982 年 5 月に右小脳血管芽細胞腫摘出術, また同年 8 月に左腎癌に対して左腎摘出術が施行されている.

家族歴 : 母親が 1987 年に右眼の網膜血管腫に対して光凝固療法, 1988 年に右腎癌に対して右腎摘出術, 1992 年に左腎癌に対して部分切除術を受けている. 弟は網膜血管腫, 腎癌, 脊髄腫瘍のため他院にて治療を受けている. 妹は腎癌および肺転移のため他施設でインターフェロン療法を行っている. 次女は 1997 年 12 月に小脳血管芽細胞腫に対して腫瘍摘出術を受けている. 1994 年, 3 世代にわたって DNA 解析が行われ von Hippel-Lindau 病家系と確定診断された (Fig. 1).

現病歴 : 左腎摘出術後, 右腎の嚢胞性病変に対して当院泌尿器科にて定期的な CT 検査などを施行し, 経過観察を行っていた. 1996 年 6 月に施行した CT において腎嚢胞に一部充実性の腫瘍が認められた. その後 3 カ月ごとに施行した CT で増大傾向が認められ, 1998 年 7 月に撮影した CT では直径 3 cm 大と

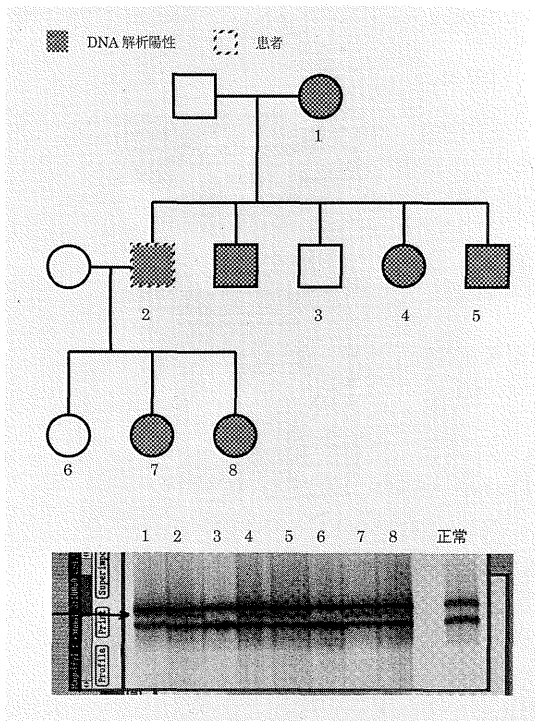


Fig. 1. Genetic diagnosis of the patient's family. The arrow indicates an abnormal band observed in the patient with VHL disease.

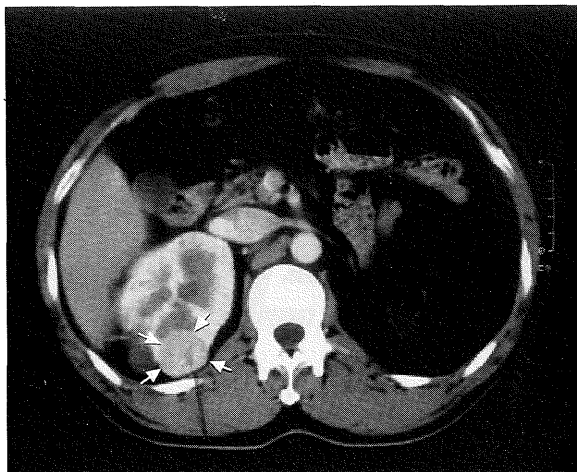


Fig. 2. Abdominal CT scan (enhanced) shows right renal tumor at middle segment (arrow).

なっていた (Fig. 2). 同年 9 月 17 日に選択的腎動脈造影を施行し, 右腎中極に腫瘍濃染像が認められたため (Fig. 3), 右腎細胞癌の疑いにて 1998 年 11 月に当科入院となった。

入院時現症: 身長 170 cm, 体重 69 kg, 血圧 130/80, 脈拍 75 整。意識清明。眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。全身の皮膚に多数の母斑あり。

入院時検査所見: 血液一般, 血液生化学, 尿検査に異常なく, 24 h Ccr; 77 ml/min, CEA・CA19-9・IAP はいずれも正常値を示した。

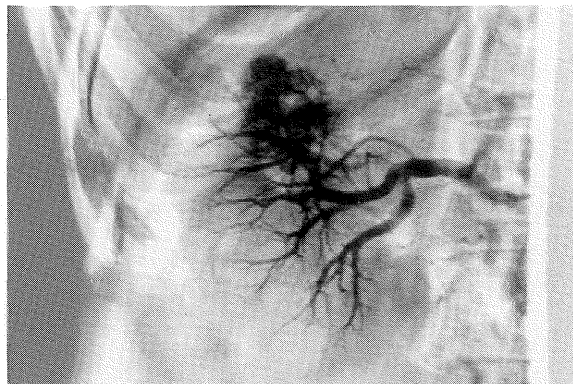


Fig. 3. Right selective renal arteriography shows hypervascular tumor.

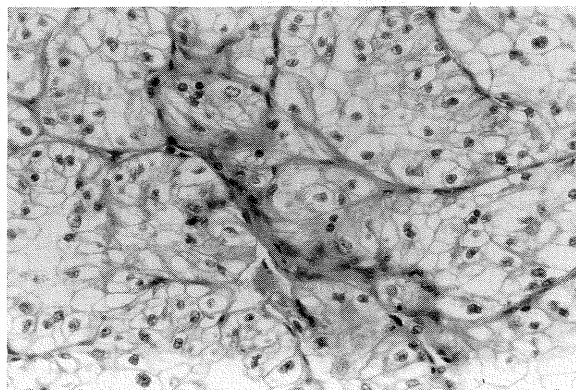


Fig. 4. Microscopic examination of the renal tumor shows renal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype G1.

以上より, 11 月 10 日に腎機能温存を目的に右腎腫瘍核出術を施行した。右腎には直径 1~5 cm 大の嚢胞が腎臓全体を取巻くように散在しており, その中で腎中極に直径約 3 cm の充実性の腫瘍が 1 つ認められた。病理組織所見では renal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype G1 であり被膜内浸潤をみるが被膜外浸潤はなかった (Fig. 4)。

術後, Cr; 2.0 mg/dl, BUN; 23.4 mg/dl, 24 h Ccr; 40 ml/min と腎機能の低下が認められたがそれ以外に特記すべき問題はなく, 現在当科外来にて腎癌の再発, 転移の有無を経過観察している。

考 察

VHL は, 1993 年に Latif らによって 8 番目の癌抑制遺伝子 (VHL 遺伝子) として単離された常染色体優性遺伝性疾患であり¹⁾, 第 3 番染色体短腕 3p25-26 に原因遺伝子が存在するとされている。VHL の発生は 36,000~53,000 人に 1 例といわれている²⁾。本疾患は 1926 年に Lindau が 'angiomatosis of central nervous system' としてその疾患概念を確立しており, 家族性発症を報告している^{3,4)}。また Glenn らは VHL について, 1) 家族性であれば中枢神経系血管芽腫・腎細胞癌・褐色細胞腫・網膜血管腫・睪丸母斑

腫瘍・膝腺癌・膝嚢胞・精巣上体嚢胞のいずれかがあ
るいはそれらが合併して認められる, 2) 家族性でな
ければ中枢神経系血管芽腫と網膜血管腫の両者あるい
はどちらかが認められ, 腎細胞癌・褐色細胞腫・精巣
上体嚢胞・膝嚢胞・膝腫瘍などが合併するとしている⁵⁾. 現在, VHL は VHL 遺伝子解析 (DNA 解析)
によりその60~70%に遺伝子異常があることが確認さ
れている⁵⁾.

VHL では発症年齢は平均で30歳前後であるが家族
性の場合には継代するにしたがい発症年齢が若年化する
傾向がある^{4,6)}. また網膜血管腫・褐色細胞腫・中枢
神経系の血管腫などは幼少児期でも発症する⁷⁾. 今
回, われわれが検討した家系では, 1) 家族性で母親,
兄弟5人中4人に, 子供3人中2人に中枢神経系血管
芽腫もしくは腎細胞癌が認められ, 2) そのすべてに
遺伝子異常が認められた. また VHL の発症年齢は
従来の報告と同様に継代するにしたがい若年齢で発症
していた. そのため早期診断・早期治療をめざすに
は, 家族性 VHL の場合であれば年齢に関係なく眼
底検査・血圧測定・尿中カテコラミン測定・小脳症状
を中心とした神経学的検査・腹部画像検査を行う必要
があると考えられる.

VHL における腎病変としては, 腎細胞癌と多発性
腎嚢胞が認められている. Choyke らは VHL の腎病
変を CT で評価しているが, 腎病変の74%は腎嚢胞
であり, その内52%は徐々に15%は急速に増大し,
7%は自然縮小したと報告している. 一方, 腎病変の
8%は嚢胞内に腫瘍形成が認められるものであり, あ
との残り18%は腫瘍で共に経時的に増大したと報告し
ている^{2,8)}. VHL の腎細胞癌は, 嚢胞を裏打ちして
いる上皮が悪性変化して発生すると言われており, 腎
嚢胞が充実性の腎細胞癌に進行する危険性があると思
えられている⁹⁾. これは透析患者にみられる後天性多
発性腎嚢胞において嚢胞の腫瘍化が認められ, 腎細胞
癌が発生することと類似している¹⁰⁾.

VHL に合併した腎細胞癌の特徴として発症年齢が
早く, 多発性・両側性に発症することが多いとされて
いるが⁸⁾, 通常の腎癌に比べ組織学的に low grade の
のものが多く予後は比較的良好とされている. しかしな
がら, 死因の多くが肝・肺・脳などへの遠隔転移によ
るものであり腫瘍径が7 cm 以上の場合には転移が起
こるという報告もある¹¹⁾.

VHL に発生した両側の腎細胞癌および局所再発に
対して数回の腎保存術で腎機能を保つことが可能であ
り, また予後も良好であったという報告があるよう
に¹²⁾, 始めから腎機能が虚脱している透析患者とは
異なり VHL に発症する腎細胞癌では, 患者の QOL
のために部分切除術や腫瘍核出術などの腎保存術が第
一選択になり得ると考えられる. しかしながら, 腎保

存術を施行した場合では微小な腫瘍が残存し局所再
発, 遠隔転移が生じうるとい報告もあり¹³⁾, 腎保
存術後には超音波・腹部 CT・MRI などの継続的な
経過観察が生命予後においてきわめて重要であると考
えられる. 本症例の場合, 左腎摘出術の数年後に対側
腎に腎細胞癌が発症したが比較的早期に診断がついた
ため腫瘍病変のみを摘出する腫瘍核出術にて腎機能温
存が可能であった. また家系内で遺伝子解析を行い,
VHL 遺伝子異常者に対して泌尿器科, 脳神経外科,
眼科などの各診療科による継続的な臨床検査・治療
を行った結果, 母親・次女においては腎癌や小脳血管芽
腫を早期に診断し治療することが可能であった. その
一方, 本患者の妹にも遺伝子異常が認められたがすで
に腎癌の脳・肺への多発性転移が生じており他施設に
入院中であった.

家族性大腸癌や家族性乳癌のように遺伝性腫瘍性疾
患でもその診断・治療が確立しているものがあるが,
VHL は発症頻度が低く多科にまたがった多臓器に病
変が発症するため, わが国では系統だった診断・治療
の確立が遅れているのが現状である. しかし各種画像
診断および遺伝子解析法の進歩により VHL の診
断・治療法は以前に比べ格段と整理されてきている.
これらを駆使して, 多科と連携の上, 早期診断に努め
VHL 患者の予後の改善を目指すべきと考えられる.

結 語

von Hippel-Lindau 病に合併した腎癌の1例をそ
の家族の遺伝子解析を含めて若干の文献的考察を加え
て報告した.

文 献

- 1) Latif F, Tory K, Gnarr J, et al.: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* **260**: 1317-1320, 1993
- 2) 石川 勲: 後天性嚢胞腎と腎癌 (von Hippel-Lindau の紹介を含む). *病理と臨* **11**: 1047-1054, 1993
- 3) Lindau A: Studien ber kleinhirncystenbau: pathogenese und beziehungen zur angiomatosis retinae. *APMIS* **1**: 1-128, 1926
- 4) 宮上光祐, 宮城 敦, 木戸悟郎, ほか: von Hippel-Lindau 病家族発生の2家系. *脳神外科* **46**: 683-689, 1994
- 5) 菅野 洋: 脳病変と von Hippel-Lindau 病. *病理と臨* **15**: 129-133, 1997
- 6) Adams J: Familial hemangioblastoma of the cerebellum Pedigree of two families. *J Neurosurg* **10**: 421-423, 1953
- 7) 執印太郎, 矢尾正祐, 菅野 洋: 5. von Hippel-Lindau (VHL) 病と VHL 遺伝子. *外科* **59**: 1724-1730, 1997

- 8) Choyke P, Glenn G, Walther M, et al. : The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease A serial CT study in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol* **159**: 1229-1234, 1992
- 9) 長嶋洋治, 滝 淳子, 矢尾正祐, ほか : 腎病変と von Hippel-Lindau 病. *病理と臨* **15**: 124-128, 1997
- 10) Ishikawa I, Horiguchi T and Shikura N: Lectin peroxidase conjugate reactivity in acquired cystic disease of the kidney. *Nephron* **51**: 211-214, 1989
- 11) Hartmut P, Bernhard U, Dietmar P, et al. : Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* **160**: 1248-1254, 1998
- 12) Shinohara N, Nonomura K, Harabayashi T, et al. : Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* **154**: 2016-2019, 1995
- 13) Fetner C, Barilla D, Scott T, et al. : Bilateral renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome. *J Urol* **117**: 534-540, 1977

(Received on February 8, 1999)

(Accepted on August 9, 1999)